

Пути повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний органов малого таза ассоциированных с микоплазменной инфекцией

Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова

Methods to improve the efficacy of treatment of inflammatory diseases of small pelvic organs associated with a mycoplasma infection

YU.N. PERLAMUTROV, N.I. CHERNOVA

об авторах:

Ю.Н. Перламутров — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ), г. Москва, д.м.н., профессор

Н.И. Чернова — доцент кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ

Представлены результаты обследования и лечения 40 пациенток с рецидивирующими урогенитальными инфекциями, у которых при бактериологическом исследовании выделялись факультативные и/или облигатные анаэробы (в случае выявления *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis* пациентки из исследования исключались). Проводилось лечение доксициклином или джозамицином в соответствии с результатами определения чувствительности культивируемых микроорганизмов. На фоне применения препаратов отмечена выраженная положительная динамика клинических проявлений. У 38 пациенток зарегистрирована нормализация биоценоза и отсутствие условно-патогенной флоры.

Ключевые слова: **воспалительные заболевания органов малого таза *M. genitalium*, *U. Urealyticum*, *M. hominis*, джозамицин, доксициклин.**

The authors present the results of examination and treatment of 40 female patients with recurrent urogenital infections, who had optional and/or obligate anaerobes revealed by bacteriological tests (patients were withdrawn from the study if *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Treponema pallidum* or *Trichomonas vaginalis* were revealed). The patients received treatment with doxycycline or josamycin depending on the results of determination of sensitivity of cultivated microorganisms. Evident positive dynamics of clinical manifestations was recorded as a result of use of these drugs. Normalization of biocenosis and absence of opportunistic flora were recorded for 38 patients.

Key words: **inflammatory diseases of small pelvis organs, *M. genitalium*, *U. Urealyticum*, *M. hominis*, josamycin, doxycycline**

■ Воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, обусловленные патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, являются серьезной проблемой в связи с высокой частотой встречаемости в популяции и возможностью развития осложнений, ведущих к нарушению репродуктивной функции [1, 2, 10]. Смешанные инфекции составляют 30—70% в структуре инфекционных заболеваний мочеполового тракта. Представления об этиологической структуре инфекционно-воспалительных процессов трансформируются в зависимости от прогресса в области микробиологии и чувствительности

методов, используемых для идентификации возбудителей [1—3, 11, 12].

Известно, что нормальная экосистема влагалища представлена комплексом различных микроорганизмов, а также органических и неорганических субстанций, состав и концентрации которых варьируют в зависимости от фаз менструального цикла и гормонального статуса женщины.

Доминирующая роль в поддержании нормального микробиоценоза влагалища отводится основному «протективному» звену — лактобациллам. Последние являются ключевыми антагонистами условно-пато-

генных и патогенных бактерий. «Санирующая» активность лактобацилл обеспечивается за счет продукции молочной кислоты, перекиси водорода, лактоцидина, ацидофиллина, лактоцитина [1, 2, 12].

Уменьшение концентрации лактобацилл является одним из основных факторов риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Это связано с благоприятными условиями для размножения условно-патогенной, в том числе и анаэробной флоры, представляющей класс *Actinobacteria*: семейство *Bifidobacteriaceae* — *Gardnerella vaginalis* [1]; семейство *Actinomycetaceae*, род *Mobiluncus* (*M. curtisii*, *M. mulieris*) и семейство *Coriobacteriaceae* — *Atopobium vaginae* [1, 4—7].

В последние годы при патологии органов мочеполовой системы значительно чаще в клинически значимом титре стали выявляться облигатные анаэробы: *Bacteroides fragilis* (40—96%), *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., а также факультативные анаэробы *Enterobacteriaceae*: *E. coli* (17—37%), реже *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus*: *E. faecalis* (37—52%) [1, 2].

Исследования последних десятилетий подтверждают, что дисбиоз вагинальной экосистемы является одним из главных факторов риска, способствующих развитию инфекционного процесса в верхних отделах генитального тракта.

Помимо условно-патогенных микроорганизмов, важное значение в этиологии инфекций репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин отводится представителям семейства *Mycoplasmataceae* родов *Mycoplasma* (виды *M. genitalium*, *M. hominis*) и *Ureaplasma* (*U. urealyticum*, *U. parvum*). При ВЗОМТ микоплазмы в виде моноинфекции встречаются в 10—15% случаев, в ассоциации с условно-патогенными микроорганизмами — в 85—90% случаев [9, 10, 12]. В последнем случае достаточно сложно определить долю участия и этиологическую значимость каждого микроорганизма, входящего в микробную ассоциацию.

Пожалуй, основной представитель семейства *Mycoplasmataceae*, этиологическая роль которого в формировании ВЗОМТ в настоящее время не вызывает сомнений, — это *M. genitalium*, патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит, цервицит, патологию беременности [8, 9, 12]. На основании патогенности и трансмиссивности *M. genitalium* — единственный представитель семейства, отнесенный к возбудителям инфекций, передаваемых преимущественно половым путем (ИППП).

Несмотря на неоднозначность мнений исследователей в отношении патогенной роли *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, в этиологической классификации ИППП Всемирной организации здравоохранения (2006) [13] и с большим числом оговорок в определениях руководства по ведению пациентов с ИППП центров по контролю и профилактике заболе-

ваний США (2010) эти микроорганизмы выделены как возможные этиологические агенты неспецифического негонококкового уретрита, ВЗОМТ и бактериального вагиноза [12].

В ряде наблюдений показано, что урогенитальные инфекции, вызванные ассоциацией микроорганизмов, характеризуются более тяжелым течением, имеют склонность к хроническому рецидивирующему течению, проксимальному распространению и формированию осложнений.

Учитывая полиэтиологичность факторов, вызывающих ВЗОМТ, выбор терапии должен осуществляться с учетом чувствительности к антибиотикам возбудителей, возможных осложнений и переносимости лекарственных препаратов. При лечении микоплазменной инфекции, протекающей на фоне бактериального вагиноза (дисбиоза влагалища), следует отдавать предпочтение комбинациям антибактериальных препаратов, действующих на условно-патогенные факультативные и облигатные анаэробы [1, 2, 11, 12].

Препаратами выбора для терапии бактериального вагиноза являются производные имидазола, назначаемые в случае сочетанной инфекции системно. В ряде случаев (при выявлении *Atopobium vaginae*, а также при резистентности анаэробной флоры к метронидазолу) альтернативным средством может являться производное нитрофурана — нифурател [14].

Для лечения инфекций, обусловленных микоплазмами, уреоплазмами, в качестве препаратов выбора используют исключительно макролиды и доксициклин. Подобный выбор обусловлен сохраняющейся во времени высокой эффективностью и безопасностью, в том числе эпидемиологической, данных препаратов [8—11].

Антибактериальная терапия, безусловно, показана при выявлении возбудителей ИППП, ее целесообразность продемонстрирована при предстоящих оперативных или инвазивных вмешательствах, при осложненном акушерско-гинекологическом анамнезе (невынашивание беременности, невозможность зачатия); показания к проведению терапии рассматриваются при выявлении дисбиоза влагалища по его основным, помимо клинических и лабораторных проявлений, маркерам — *A. vaginae* и *G. vaginalis* [11, 12].

Длительность курса терапии микоплазменной инфекции, как правило, составляет 10—14 сут., в то время как при неосложненной урогенитальной инфекции, ассоциированной с *C. trachomatis*, достаточно курса терапии, например джозамицином, в течение 7 дней. Выбор длительности терапии и способа введения препаратов зависит от тяжести клинических проявлений воспалительного процесса, отраженных в результатах клинического, а также лабораторного и инструментального исследований.

Рассматривая вопросы антибактериальной терапии, целесообразно учитывать данные чувствитель-

ности микоплазм к антибактериальным препаратам. В настоящее время наиболее низкие показатели минимальной подавляющей концентрации (МПК) *Ureaplasma* spp. характерны для доксициклина и джозамицина. При исследовании чувствительности наиболее проблемного, трудно культивируемого микроорганизма *M. genitalium* наибольшую активность исходя из значения МПК продемонстрировал джозамицин. Это единственный из препаратов, изученных в России на высоком, соответствующем международной практике уровне, доказавший высокую эффективность [15, 16].

Джозамицин (Вильпрафен) относится к числу наименее токсичных антибиотиков, не обладает в отличие от ряда других макролидов тератогенным и эмбриотоксическим потенциалом, характеризуется хорошей переносимостью. Все это позволяет рассматривать его в качестве средства выбора при лечении пациентов с нетяжелыми инфекциями, в том числе и ВЗОМТ, в амбулаторной практике.

Не менее существенную долю в спектре выписываемых при ИППП и ВЗОМТ препаратов занимает доксициклин. Препарат используется в виде двух солей. В капсулированных формах применяют доксициклина гидрохлорид (HCl). Благодаря наличию в структуре препарата хлористоводородного остатка прием препарата нередко сопровождается развитием нежелательных реакций, ассоциированных с системой органов пищеварения. Выраженное раздражающее воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта приводит к развитию (особенно при длительном приеме) эрозивного эзофагита.

В последнее время предложена новая форма известного препарата — доксициклина моногидрат («Юнидокс Солютаб»). Данная форма отличается более высокой и стабильной биодоступностью, а также позволяет пациенту выбрать предпочтительный для него режим приема. Таблетку можно проглотить целиком, разжевать или диспергировать в воде, в любом случае гарантировано равномерное высвобождение действующего вещества. Важно подчеркнуть, что для данной формы доксициклина характерен минимальный риск возникновения неблагоприятного воздействия на слизистую оболочку пищевода, поскольку в состав препарата входит не раздражающий гидрохлорид, а моногидрат. К тому же защита активной субстанции под оболочкой микросферы, разрушающейся под действием бикарбоната, секреторируемого поджелудочной железой, максимально минимизирует вероятность контакта доксициклина с наиболее уязвимой слизистой оболочкой пищевода.

Доксициклина моногидрат в форме диспергируемых таблеток (в Российской Федерации — «Юнидокс Солютаб») включен в перечень необходимых препаратов (Essential medicine) Всемирной организации здравоохранения (2011) [17].

Подтверждением эффективности доксициклина является включение его во все современные клинические руководства и оценка убедительности доказательств эффективности лекарственного препарата на уровне А1.

С целью совершенствования терапии рецидивирующих урогенитальных инфекций, ассоциированных с микоплазмами, нами было проведено открытое проспективное исследование.

Материал и методы

В исследование включены женщины в возрасте от 25 до 40 лет с длительностью заболевания от 1 года до 3 лет.

Женщинам, принявшим участие в исследовании, проводилось микроскопическое исследование материала из уретры, влагалища и цервикального канала с целью оценки: состояния эпителия; степени лейкоцитарной реакции; микрофлоры. При помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном масштабе времени количественно определяли ДНК вирусов папилломы человека и простого герпеса. Для идентификации факультативной и облигатной анаэробной флоры *U. urealyticum* или *M. hominis* выполняли культуральное исследование с количественной оценкой и определением чувствительности. Для идентификации *M. genitalium* использовали метод ПЦР. Всем пациенткам проводилось бимануальное и ультразвуковое исследование органов малого таза, общеклиническое исследование крови и мочи.

Критерием исключения из исследования являлось наличие следующих возбудителей ИППП: *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*.

Выбор антибактериальных препаратов (доксициклин или джозамицин) основывался на определении чувствительности культивируемых микроорганизмов — потенциальных возбудителей ВЗОМТ.

При одинаковой чувствительности пациенткам с клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции назначали джозамицин, так как многочисленными исследованиями доказано отсутствие отрицательного влияния препарата на системный и локальный иммунитет. При восходящей инфекции использовали доксициклина моногидрат.

Джозамицина пропионат назначали по 500 мг 3 раза в день, доксициклина моногидрат — по 100 мг 2 раза в день.

Препараты назначали в комбинации с метронидазолом (по 500 мг 2 раза в день) или нифурателем (по 400 мг 2 раза в день).

В зависимости от топического диагноза длительность курса терапии достигала 10—20 сут.

Клиническая и бактериологическая эффективность терапии оценивалась после окончания терапии.

Результаты

В исследование включено 40 пациенток. Из них 20 пациенток находились в наиболее сексуально активном репродуктивном возрасте (24—30 лет), что согласуется с наблюдениями российских исследователей, отмечавших пик заболеваемости в возрасте от 22 до 29 лет [1]. В возрасте 31—35 лет было 12 женщин, 35—40 лет — 8 женщин.

Пациентки предъявляли жалобы на учащенное и иногда болезненное мочеиспускание, жалобы на выделения, зуд, жжение во влагалище и уретре, периодическую болезненность внизу живота при половых контактах (табл. 1). Все больные ранее получали неоднократные курсы антибактериальной терапии, с сохраняющимся клиническим эффектом от 3 до 6 нед.

При осмотре обнаруживали явления вульвита, кольпита, экзо- и эндоцервицита, остроконечные кондиломы.

Результаты микроскопических исследований позволили выявить «ключевые клетки» в материале из влагалища у всех женщин, цервикального кана-

ла — у 22 пациенток, из уретры — у 9. В исследуемом материале выделяли *Mobiluncus* spp. — в 19 случаях, *G. vaginalis* — в 34 случаях.

При бактериологическом исследовании у всех больных выделялись факультативные и/или облигатные анаэробы в клинически значимом титре (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что *G. vaginalis* была обнаружена у 85% пациенток, страдающих бактериальным вагинозом, причем во всех случаях микроорганизм выделен в ассоциациях с другими факультативными анаэробами.

В 6 случаях была диагностирована *M. genitalium*, в 33 — *U. urealyticum*, в 12 — *M. hominis*.

На основании инструментальных и клинико-лабораторных исследований восходящая инфекция установлена у 22 больных.

На фоне применения препаратов отмечена выраженная положительная динамика клинических проявлений. Жалобы исчезали или существенно уменьшались к концу 2-х суток терапии. При осмотре больных в зеркалах на 3—4-й день лечения явления вульвита,

ТАБЛИЦА 1**Спектр и динамика жалоб пациенток при 1—4-м визите (n = 40)**

Симптом	Выраженность симптомов			
	отсутствуют	слабая	средняя	тяжелая
Выделения	0	0	16	24
Зуд	0	14	24	2
Жжение	0	16	24	0
Дискомфорт в мочеиспускательном канале	0	3	7	2
Болезненность внизу живота	0	8	11	3

ТАБЛИЦА 2**Результаты бактериологического исследования до лечения**

Возбудитель	Количество микроорганизмов, КОЕ	Число случаев
<i>Streptococcus faecalis</i>	10 ⁴ —10 ⁷	23
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵ —10 ⁷	18
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁵ —10 ⁶	9
<i>Klebsiella</i>	10 ⁴ —10 ⁷	13
<i>Bacteroides</i>	10 ⁵ —10 ⁷	17
<i>Leptotrix (Leptothrix spp.)</i>	10 ⁴ —10 ⁵	11
<i>Mobiluncus ssp.</i>	10 ⁵ —10 ⁷	21
<i>Gardnerella vaginalis</i>	10 ⁴ —10 ⁶	34
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	10 ⁴ —10 ⁵	2

ТАБЛИЦА 3

Результаты бактериологического исследования через 10—14 дней после комплексного лечения

Возбудитель	Количество микроорганизмов, КОЕ	Число случаев
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ² —10 ⁴	2
<i>Klebsiella</i>	10 ³ —10 ⁵	2
<i>Leptotrix</i>	10 ² —10 ⁴	1
<i>Mobiluncus ssp.</i>	10 ³ —10 ⁵	1
<i>Gardnerella vaginalis</i>	10 ³ —10 ⁵	2

кольпита полностью регрессировали. Лечение все больные переносили хорошо, каких-либо нежелательных реакций, в том числе требующих отмены препаратов, не наблюдалось.

При бактериологическом исследовании через 10—14 дней после комплексного лечения рост микрофлоры отмечался у 2 женщин (см. табл. 3).

У 38 пациенток зарегистрирована нормализация биоценоза и отсутствие условно-патогенной флоры.

Заключение

В настоящем исследовании получены данные о высокой эффективности джозамицина и доксициклина моногидрата.

Назначение системной терапии с учетом топического диагноза и состава влагалищной микрофлоры крайне важно для успешного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, ассоциированных с микоплазменной инфекцией. ■

Литература

1. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье беременных. Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций. Рабочее совещание дерматовенерологов и акушеров-гинекологов. М.: 1999; 22—25.
2. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз. В кн. Поликлиническая гинекология. М.: МЕДпресс-информ 2004; 126—35.
3. Воропаева С.Д. Микрофлора женских половых путей и ее чувствительность к антибактериальным препаратам. Антибиотики и химиотер. 1999; 44 (3): 42—5.
4. Цвелев Ю.В., Кочеровец В.И., Кира Е.Ф. Анаэробная инфекция в акушерстве и гинекологической практике. СПб., 1995.
5. Haggerty C.L., Shultz R., Ness R.B. Lower quality of life among women with chronic pelvic pain after inflammatory disease. *Obstetr Gynecol* 2003; 102 (5): 934—9.
6. Шатунова Е.П. Применение вильпрофена у больных с сальпингоофоритом. Акуш. и гин. 2002; 5: 49—50.
7. Bahar H., Torun M.M., Ocer F. et al. Mobiluncus species in gynecological and obstetric infections: antimicrobial resistance and prevalence in a Turkish population. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25 (3): 268—71.
8. Gil M.C., Pena F.G., Hermos O. et al. *Mycoplasma agalactiae putrefaciens*. *J Vet Med Infet Dis Vet Public Health* 2003; 10: 484—7.
9. Ross J.D. Is *Mycoplasma genitalium* a cause of pelvic inflammatory disease? *Infect Dis Clin North Am* 2005; 2: 407—13.
10. Moller B.R., Obel N., Moller T.R. *Mycoplasma genitalium* a new challenge in sexually transmitted diseases. *Ugeskr. Laeger* 2005; 35: 3291—4.
11. Никонов А.П. Диагностика и антимикробная химиотерапия инфекций верхнего отдела генитального тракта. Гинекология (спецвыпуск) 2004.
12. Кисина В.И., Забиров К.И. Урогенитальные инфекции у женщин. Клиника, диагностика и лечение. М: МИА 2005.
13. WHO 2006. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006-2015: breaking the chain of transmission. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789244563472_rus.pdf. Last accessed 29, May 2011.
14. Togni G., Battini V., Bulgheroni A. et al. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011; 55 (5): 2490—2.
15. Гушин А.Е., Бурцев О.А., Рыжих П.Г. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium* с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени. *Клин. дерматол. и венерол.* 2009; 4: 58—63.
16. Юрьев С.Ю., Аббасов В.И., Девятьяров Л.Л. и др. К вопросу о специфичности влияния *Mycoplasma genitalium* на течение беременности. *Гинекология* 2009; 11 (4): 20—3.
17. 17th WHO Model List of Essential Medicines. Unedited report of the 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 21—25 March 2011, Accra, Ghana. Available at: http://www.who.int/selection_medicines/Complete_UNEDITED_TRS_18th.pdf. Last access 25, May 2011.